

EVEREST-II-Studie zur Mitralklappeninsuffizienz

Auch Mitralklappen können sicher interventionell repariert werden

Bei Mitralklappeninsuffizienz ist die interventionelle Reparatur der offenen Operation bezüglich klinischer Komplikationen gleichwertig, in der Durchführung aber einfach und sicherer. Die Operation beseitigt effektiver die Regurgitation.

Eine Mitralklappeninsuffizienz findet man echokardiographisch bei 20% aller Patienten über 55 Jahre. Die Erkrankung ist oft progressiv. Wird die Insuffizienz hämodynamisch relevant, erhöht sich die Herzarbeit, das Herz hypertrophiert, schliesslich droht die Herzinsuffizienz. Therapie der Wahl bei entsprechender Indikation ist eine Operation.

Eine Alternative ist ein interventioneller Eingriff, bei dem die Klappensegel an der undichten Stelle mit einem Clip (MitraClip®) zusammengefasst werden. Der Clip wird mit dem Herzkatheter eingeführt. Der Eingriff dauert etwa ebenso lang wie die Operation, die Patienten verlassen die Klinik allerdings nach 1–2 Tagen und sind nahezu unmittelbar danach wieder voll belastbar.

Die beiden Verfahren – interventionelle Mitralklappenreparatur und Operation – wurden in der Everest-II-Studie miteinander verglichen. Derer 1-Jahres-Ergebnisse wurden jetzt im New England Journal of Medicine publiziert. 2-Jahres-Ergebnisse wurden beim ACC mitgeteilt. Studienteilnehmer waren 279 im Schnitt 66 Jahre alte Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz der Grade 3+ bis 4+. Zwei Drittel der Patienten erhielten den MitraClip®.

Nach einem Jahr waren in beiden Gruppen 6% der Patienten verstorben. Weiterhin eine schwere Insuffizienz (Grad 3+ oder 4+) hatten in beiden Gruppen 20% bzw. 21%. Doch 20% der interventionell behandelten Patienten musste operiert werden, aber nur 2% der operierten Patienten hatten eine erneute Operation. Die Operation beseitigte die mitrale Regurgitation besser – nur 17% der Patienten hatten eine Insuffizienz von Grad 2+ und höher nach der Operation, im Vergleich zu 46% nach dem interventionellen Eingriff.

Die 2-Jahres-Daten bestätigen die Einjahresdaten, berichtete Studienautor Ted Feldman: 80% der interventionell behandelten Patienten mussten nach einem Jahr nicht operiert werden, 78% nach zwei Jahren. Beide Verfahren offerieren einen guten klinischen Nutzen, so Feldman, so dass der Mitraclip eine sichere Alternative zur Operation darstellt. Kommentatoren hoben hingegen die langfristig bessere Klappenabdichtung der Operation hervor, so dass sie den minimal invasiven Eingriff v.a. bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko indiziert sehen.

▼ WFR

Quelle: 60th Annual Scientific Sessions, American College of Cardiology, Late Breaking Clinical Trials, New Orleans, April 2011; Feldman T. Feldman et al., N Engl J Med 2011; DOI 10.1056/NEJMoa1009355.

EXCELLENT-Studie untersucht Dauer der dualen Plättchenhemmung nach DES

Ein halbes Jahr reicht (vielleicht) aus

Duale Plättchenhemmung für sechs Monate ist nicht schlechter als die einjährige Gabe nach Implantation eines medikamenten-beschichteten Stents, so das Ergebnis einer ersten prospektiven Vergleichsstudie.

Medikamenten-beschichtete Stents (DES) reduzieren die Restenose-Rate im Vergleich zu reinen Metallstents (BMS) deutlich. Allerdings bergen sie ein geringes Risiko für eine späte Stentthrombose. Die Leitlinien von ACC und AHA empfehlen daher eine duale Plättchenhemmung nach DES-Implantation für mindestens 12 Monate. Für Patienten mit erhöhten Blutungsrisiken ist das sehr lang.

Ob es auch kürzer geht, wurde in der koreanischen EXCELLENT-Studie untersucht. Teilnehmer waren 1428 Patienten mit Sirolimus- oder Everolimus-Stents, die ASS plus Clopidogrel entweder sechs oder zwölf Monate lang einnahmen. Der primäre End-

punkt war definiert als Versagen des Zielgefässes, also Herztod, Infarkt, erneute Revaskularisierung. Dieser trat bei 4,7% in der 6-Monate-Gruppe und bei 4,4% in der 12-Monate-Gruppe auf, womit Nicht-Unterlegenheit der kürzeren Behandlungsdauer bezüglich dieses Endpunktes gezeigt ist. Die Studie wird noch zwei Jahre weiter laufen.

Kritisiert wurde allerdings der Endpunkt, speziell die Addition des Endpunktes Revaskularisierung. Wirklich interessant sind die ganz harten klinischen Endpunkte, um Stentthrombosen zu erfassen. Dazu notwendig sind wesentlich grössere Patientenzahlen.

▼ WFR

Quelle: 60th Annual Scientific Sessions, American College of Cardiology, Late Breaking Clinical Trials, New Orleans, April 2011.

MAGELLAN-Studie zur Thrombose-Prophylaxe bei internistischen Patienten

Fünf Wochen besser als zehn Tage

Bei inneren Erkrankungen schützt eine fünfwöchige Therapie mit Rivaroxaban effektiver vor venösen Thrombosen als eine 10tägige Gabe von Enoxaparin. Allerdings führt sie zu mehr Blutungen.

Venöse Thrombosen sind bei immobilisierten internistischen Patienten eine häufige Komplikation: Etwa 50-70% aller Thrombosen treten bei nicht operierten Patienten auf, berichtet Studienautor Dr. Alexander Cohen, King's College, London. Die Magellan-Studie ist die bisher grösste Studie zur Thromboseprophylaxe bei internistischen Erkrankungen, 8101 nahmen an der randomisierten Studie teil. Sie erhielten entweder fünf Wochen lang einmal täglich den oralen Faktor Xa-Inhibitor Rivaroxaban, oder eine Standardbehandlung mit 40mg/d Enoxaparin subkutan.

In beiden Gruppen kam es innerhalb der ersten 10 Tage bei 2,7% der Patienten zu Thrombosen oder Embolien. Innerhalb von 35 Tagen erlitten 4,4% der Patienten der Rivaroxaban-Gruppe und

5,7% der Patienten in der Enoxaparin-Gruppe Thrombosen oder Embolien – ein signifikanter Vorteil für die Gruppe mit der längeren Behandlung. Unsere Daten zeigen deutlich, dass das Thromboserisiko über die akute Phase der Immobilisation und Hospitalisation anhält, so Cohen.

Klinisch bedeutsame Blutungen erlitten 4,2% der Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe und 1,7% der Patienten in der Enoxaparin-Gruppe. Aufgrund der höheren Blutungsrate bei längerer Thromboseprophylaxe errechnet sich unter dem Strich ein grösserer Gesamtnutzen für das niedermolekulare Heparin (Gesamtkomplikationsrate 7,8% vs. 9,4%). Cohen bleibt jedoch zuversichtlich, Patienten identifizieren zu können, bei denen die längere Thromboseprophylaxe insgesamt die bessere Option ist. Aufschluss sollen Subgruppenanalysen bringen. In der Magellan-Studie wurde ein sehr heterogenes Patientenkollektiv mit sehr unterschiedlichen Krankheiten untersucht.

▼ WFR

Quelle: 60th Annual Scientific Sessions, American College of Cardiology, Late Breaking Clinical Trials, New Orleans, April 2011

PRECOMBAT-Studie untersucht Revaskularisierung bei linker Hauptstammstenose

Angioplastie ist eine Alternative zur Bypasschirurgie

Bei Patienten mit linken Hauptstammstenosen ist die interventionelle Revaskularisierung der Bypasschirurgie im Hinblick auf klinische Komplikationen nicht unterlegen, so das Ergebnis einer randomisierten Studie mit 600 Patienten.

Die linke Hauptstammstenose ist ein umstrittenes Gebiet zwischen Herzchirurgen und interventionell tätigen Kardiologen: Ursprünglich eine klare Domäne der Chirurgie, tasten sich die Kardiologen mit dem Herzkatheter hier immer mehr vor. Sowohl die US- als auch die EU-Leitlinien nennen die Angioplastie mit Stentimplantation eine Alternative zur Bypasschirurgie bei Patienten mit niedrigem Risiko für Komplikationen, entsprechend einer Klasse IIB-(US) bzw. Klasse IIa-Empfehlung mit Evidenzlevel B.

In der Südkoreanischen Precombat-Studie wurden 600 KHK-Patienten mit linker Hauptstammstenose entweder chirurgisch oder interventionell (Sirolimus-Stent) behandelt und ein Jahr nachverfolgt. Wesentlich kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Komplikationen, wozu Tod, Infarkt, Insult sowie erneute Revaskularisierungen gezählt wurden, wurden bei 8,7% der interventionell behandelten und bei 6,7% der chirurgisch behandelten Pa-

tienten beobachtet. Nach zwei Jahren lagen die Raten bei 12,1% bzw. 8,1%. Statistisch war die Intervention damit nicht unterlegen. Allerdings traten deutlich weniger Komplikationen auf als erwartet, womit die Studie letztlich zu klein war, um die Fragestellung statistisch sauber zu beantworten. Schwere Komplikationen, wie Tod, Infarkt oder Schlaganfall, waren in beiden Gruppen mit 4,4% (Intervention) und 4,7% (Bypass) gleichermassen selten. Lediglich bezüglich der Notwendigkeit erneuter Revaskularisierungen unterschieden sich die Gruppen erwartungsgemäss (9% nach PTCA und 4,2% nach Bypass innerhalb von 24 Monaten). Subgruppenanalysen deuten jedoch ähnlich wie in der Syntax-Studie darauf hin, dass Patienten mit wenigen Läsionen in der Koronarien gleichwertig mit PTCA oder Bypass behandelt werden. Für Patienten mit Mehrgefässkrankheit, komplexen Läsionen oder für Diabetiker ist die Bypasschirurgie günstiger.

▼ WFR

Quelle: 60th Annual Scientific Sessions, American College of Cardiology, Late Breaking Clinical Trials, New Orleans, April 2011; S.J. Park et al., N Engl J Med 2011; DOI: 10.1056/NEJMoa1100452.

Averroes-Studie publiziert

Neue Alternative in der Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern

Wenn zur Schlaganfall-Prophylaxe von Vorhofflimmern Marcumar nicht eingenommen werden kann, bleibt bisher nur ASS als Alternative. Der direkte Faktor-Xa-Inhibitor ist in dieser Situation deutlich überlegen, so das Ergebnis der kürzlich publizierten AVERROES-Studie.

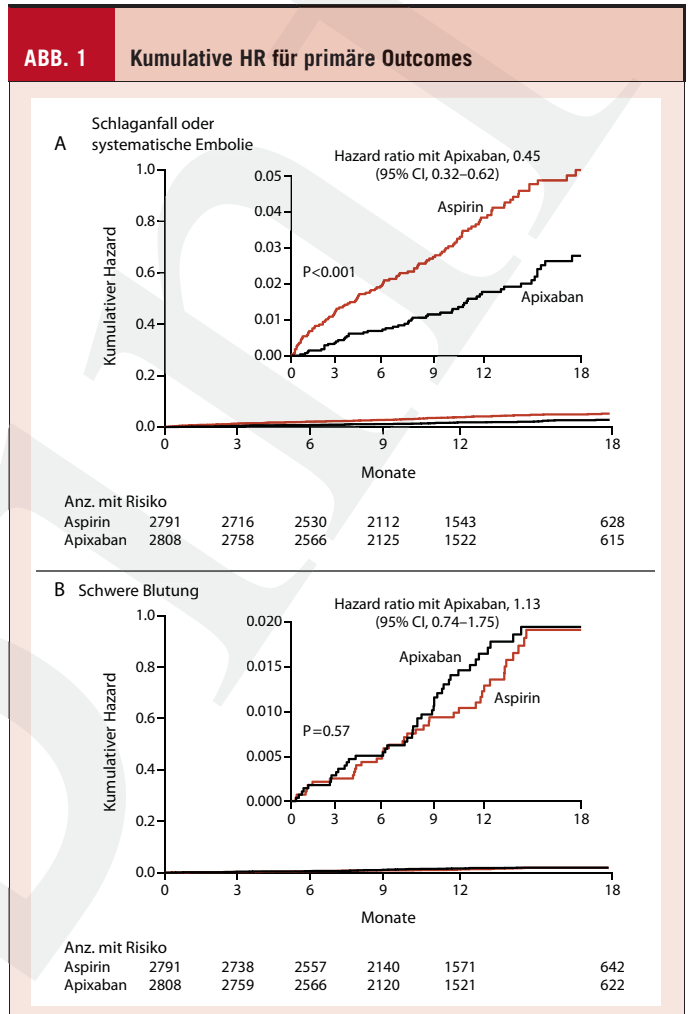
Vorhofflimmern erhöht das Schlaganfall-Risiko um den Faktor 5. Abgesehen davon, dass Vorhofflimmern für den Patienten mit sehr unangenehmen Symptomen verbunden sein kann, ist die Angst vor dem Schlaganfall ein ständiger Begleiter des Patienten mit dieser Rhythmusstörung. Eine Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten ist mit Abstand die bisher wirksamste Schlaganfallprophylaxe. Allerdings weisen einige Patienten Kontraindikationen für diese Behandlung auf. Zudem ist das therapeutische Fenster gering. Vielen Patienten gelingt es nicht, halbwegs zuverlässig den INR-Wert in den Zielbereich zwischen 2 und 3 einzustellen. Bei anderen ist das regelmäßige INR-Monitoring nicht möglich. Für diese Patienten – es sind immerhin ein Drittel bis die Hälfte aller Patienten mit Vorhofflimmern – bleibt als Alternative nur ASS, das deutlich weniger wirksam ist als Marcumar. Die Kombination von ASS und Clopidogrel erhöht die Effektivität auch nicht, aber das Blutungsrisiko steigt.

In letzter Zeit wurde eine Reihe von neuen Substanzen entwickelt, die ähnlich wie Vitamin-K-Antagonisten das Gerinnungssystem hemmen, die in einer festen Dosis gegeben werden können, dabei zuverlässig wirksam sind, und deshalb keine Überwachungsmaßnahmen mehr notwendig machen. Eine dieser Substanzen ist der direkte und kompetitive Faktor Xa-Hemmer Apixaban.

In der sog. AVERROES-Studie wurde die neue Substanz getestet bei Patienten mit Vorhofflimmern, für die eine Schlaganfallprophylaxe mit Vitamin-K-Antagonisten nicht in Frage kam. 5599 Patienten mit Vorhofflimmern und erhöhtem Schlaganfall-Risiko erhielten entweder zweimal täglich 5 mg Apixaban oder ASS in einer Dosis zwischen 84 und 324 mg/d.

Die Studie wurde nach einer durchschnittlichen Behandlungszeit von 1,1 Jahren vorzeitig abgebrochen. Grund war eine deutliche Überlegenheit von Apixaban: In dieser Gruppe war es zu 51 Schlaganfällen oder systemischen Embolien gekommen (1,6% pro Jahr). In der ASS-Gruppe wurden 113 Fälle beobachtet (3,7% pro Jahr).

Der Unterschied ist statistisch hochsignifikant ($p < 0.001$). 3,5% der Patienten in der Apixaban-Gruppe sowie 4,4% der Patienten in der ASS-Gruppe waren gestorben ($p = 0,07$). 44 vs. 39 Fälle schwerer Blutungen wurden registriert, darunter 11 bzw. 13 intrakranielle Blutungen – jeweils kein signifikanter Unterschied. Krankenhauseinweisungen aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen waren unter Apixaban seltener als unter ASS (12,6% vs. 15,9%, $p < 0,001$).



Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie ist von diesem Ergebnis so begeistert, dass sie eine Pressemitteilung mit der Überschrift „Acetylsalicylsäure spielt in der Schlaganfallvorbeugung bei Vorhofflimmern in Zukunft keine Rolle mehr“ herausgab. „Dieses Ergebnis ist ein Durchbruch in der modernen Schlaganfallprävention und wird die Weichen in der Behandlung völlig neu stellen“, kommentierte der Neurologe **Prof. Hans-Christoph Diener, Universität Essen**, der an der Studie beteiligt war.

Nun wird untersucht, ob Apixaban auch Vorteile bringt, wenn Patienten mit Vorhofflimmern keine Kontraindikationen gegen Vitamin-K-Antagonisten aufweisen. Die Studie, die dieser Fragestellung nachgeht, heisst ARISTOTLE.

WFR

Quelle: St. J. Connolly et al., N Engl J Med 2011 ; 364 : 806-17

Patienten mit Herz- und Niereninsuffizienz

AT1-Blocker halbiert die Sterblichkeit

Bei Dialyse-Patienten mit Herzschwäche halbiert eine Behandlung mit Telmisartan über drei Jahre die Sterblichkeit.

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz leiden häufig auch an kardiovaskulären Erkrankungen. Viele entwickeln zusätzlich auch eine chronische Herzinsuffizienz. Die kardiale Mortalität bei Dialyse-Patienten mit Herzinsuffizienz ist hoch.

In dieser Situation scheint sich eine Behandlung mit dem AT1-Blocker Telmisartan sehr positiv auf die Prognose auszuwirken. Dies legt eine Studie nahe, die von italienischen Autoren kürzlich im Journal des American College of Cardiology (JACC) publiziert wurde.

In der doppelblinden, plazebokontrollierten Studie waren 332 Dialyse-Patienten mit Herzinsuffizienz (EF <40%, NYHA II-III) im Durchschnitt drei Jahre lang entweder mit Telmisartan (80 mg/d) oder Plazebo zusätzlich zur Standardbehandlung mit einem ACE-Hemmer behandelt worden.

Nach drei Jahren waren 35,1% der Patienten in der Telmisartan-Gruppe sowie 54,4% der Patienten in der Plazebogruppe verstorben, was die hohe Sterblichkeit dieser Patienten veranschaulicht. Die Senkung der Sterblichkeit durch Telmisartan war statistisch signifikant ($p < 0,001$) und lag absolut bei 19,3% sowie relativ bei 55%. Sie war überwiegend durch die Verhinderung von kardiovaskulären Todesfällen (30,3% vs. 43,7%) zurückzuführen. Auch

die Wahrscheinlichkeit einer Krankenhauseinweisung wurde nahezu halbiert. Nebenwirkungen, insbesondere Hypotension, wurden in 16,3% unter Telmisartan und in 10,7% unter Plazebo berichtet.

Die überraschend positiven Resultate dieser relativ kleinen Studie überraschen deshalb, weil die Halbierung der Sterblichkeit durch Telmisartan zusätzlich zu einer ACE-Hemmer-Therapie erzielt wurde. Lange Zeit hatten gerade die Nephrologen gehofft, dass eine duale Blockade des RAS-Systems durch ACE-Hemmer plus AT1-Blocker in der Tat ein Fortschritt in der Nephroprotektion sein könnte. Allerdings hatte diese Hoffnung mit der ONTARGET-Studie einen Dämpfer erhalten. In dieser ebenfalls mit Telmisartan durchgeführten Grossstudie waren Ramipril, das Sartan sowie die Kombination beider Substanzen bei 25 000 Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren getestet worden. Doch die Kombination enttäuschte in der ONTARGET-Studie: Sie brachte den Patienten mehr Nebenwirkungen ein, zeigte aber keine zusätzliche Wirksamkeit im Vergleich zu einer Monotherapie.

▼ WFR

Quelle: G. Cice et al., J Am Coll Cardiol, 2010; 56:1701-1708

FEEDBACK

Update der RE-LY-Studie

Zu unserem Kongressbericht vom Cardiology Update 2011 in Davos „Geht die neue Ära der Vitamin-K zu Ende“ von Dr. med. Peter Stiefelhagen in Ausgabe 2/2011 erhielten wir folgende Zuschrift:

Sehr geehrter Herr Dr. Stiefelhagen

Wir haben mit grossem Interesse Ihren Beitrag „Geht die Ära der Vitamin K-Antagonisten zu Ende?“ in der 2. Ausgabe der **info@herz+gefäss** vom März 2011 gelesen.

Leider haben wir festgestellt, dass einige Informationen zu Dabigatran etexilate nicht dem letzten Stand der Publikationen entsprechen. Im NEJM vom 4. November 2010 (NEJM 363;19; 1875–1876) wurde ein Update der RE-LY-Studie publiziert. Die-

ses Update bezieht sich auf zusätzliche Ereignisse, die nach der Schliessung der Studiendatenbank identifiziert wurden (diese aktuellen Daten wurden von Prof. Stuart Connolly am Cardiology Update in Davos präsentiert).

Die Schlussergebnisse zeigen nun, dass Dabigatran etexilate um 35% (und nicht 34%) das Risiko einer Hirnembolie oder systemischen Embolie gegenüber Warfarin reduziert, und dass die numerisch erhöhte Anzahl Myokardinfarkte unter Dabigatran etexilate gegenüber Warfarin statistisch nicht signifikant ($p=0.12$) ist.

Mit freundlichen Grüssen

Dr. Yan Lachat, Basel